

# HIPERCOAGULABILIDAD Y TROMBOSIS EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

L.J. García Frade, E. Fernandez Fernandez. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Río Hortega.  
Valladolid. España.

## Introducción

El riesgo global de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con enfermedades malignas es 4,3 veces superior al de la población general (Blom y col., 2005). En el caso del mieloma múltiple (MM), la incidencia varía dependiendo del tratamiento que reciban, con al menos un 10% de VTE durante el curso de la enfermedad. Estos datos destacan la importancia de conocer las causas que motivan en el MM un estado de hipercoagulabilidad adquirida y la actitud a tomar en profilaxis y terapéutica antitrombótica.

## Factores de riesgo de ETV en pacientes con mieloma múltiple

Existen factores relacionados con el paciente, factores relacionados con la enfermedad de base y factores relacionados con el tratamiento que favorecen la aparición de ETV.

1) Factores relacionados con el paciente. Se incluyen factores genéticos, edad mayor de 65 años, historia previa de tromboembolismo o de trombosis venosa superficial, presencia de venas varicosas, obesidad, inmovilización, tabaco, gestación o puerperio, comorbilidades como anemia drepanocítica, enfermedad cardíaca (enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca), enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico, enfermedades neurológicas, traumatismo, intervención quirúrgica, diabetes, infección aguda, enfermedad hepática, enfermedades autoinmunes (reumatológicas o enfermedad inflamatoria intestinal).

2) Factores relacionados con la enfermedad. Compresión vascular extrínseca, liberación de sustancias procoagulantes por las células tumorales (alta expresión de factor tisular por las células tumorales, TNF, interleucinas 1 y 6, activación del sistema plaquetario y de los factores X y XII de la coagulación).

En el caso del mieloma múltiple se observa la formación de anticuerpos procoagulantes, interferencia de la paraproteína en la estructura de fibrina (Zangari M y col., 2003), secreción aumentada

de citocinas proinflamatorias (interleucina 6 y TNF) (Fox EA y col., 2005), aumento del factor von Willebrand y factor VIII, así como una disminución de la proteína S (Auwerda JJA y col., 2007).

En el mieloma múltiple una masa tumoral elevada (masas "bulky" o nivel de proteína M (>16 g/l)) está relacionada con mayor incidencia de complicaciones trombóticas (Sallah S y col., 2004). También influye en el riesgo de ETV el tiempo de evolución de la enfermedad. Los eventos trombóticos se desarrollan con más probabilidad en los primeros meses tras el diagnóstico, especialmente en los primeros 3 meses (Baz et col., 2005).

Las gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI) también se han asociado con un mayor riesgo de ETV. Un estudio prospectivo sobre 301 pacientes describió una incidencia de 6,1% con una media de seguimiento de 44 meses (Sallah S, 2004), sugiriendo que los trastornos clonales de células plasmáticas poseen un potencial protrombótico intrínseco. Estos datos han sido confirmados por un gran estudio prospectivo que analizó a más de cuatro millones de veteranos en EEUU. Se demostró un riesgo tres veces superior de ETV en pacientes con GMSI y de nueve veces en MM (Kristinsson SY, 2008).

3). Factores relacionados con el tratamiento. La utilización de factores estimulantes de la eritropoyesis incrementa el riesgo de ETV (Knight R y col., 2006). Asimismo, la utilización de un catéter venoso central se asocia con un mayor riesgo trombótico. Al recibir tratamiento quimioterápico el riesgo aumenta en 6,5 veces. Una atención especial merece la terapia antiangiogénica actual o reciente con IMID's como talidomida y lenalidomida. Aunque existe menos experiencia con pomalidomida, este agente también parece tener potencial trombogénico (Schey SA, 2004). Un factor de riesgo importante lo constituye el tratamiento concomitante con esquemas de quimioterapia que incluyan antraciclinas. (Baz R y col., 2005) (Zangari M y col., 2002). La combinación con IMID's y doxorubicina se asocia con la aparición de trombosis entre un 10 y un 30% de los pacientes, mientras que la ETV ocurre en 1-5 % de los pacientes que sólo reciben tratamiento con IMID's. La dosis de dexametasona parece tener influencia en la incidencia de TEV (23,8% con altas dosis, frente al 9,1% en aquellos que recibían bajas dosis de dexametasona). (Rajkumar SV y col., 2007). Con dexametasona en monoterapia, la incidencia de ETV es del 3%. La asociación de IMID's con dexametasona incrementa la incidencia de trombosis venosa a un 15-26%. La adición de doxorubicina al tratamiento previo incrementa otro 12% la incidencia de ETV. Datos de diferentes estudios utilizando bortezomib en asociación con fármacos con potencial trombogénico conocido (talidomida, lenalidomida, doxorubicina, corticosteroides), muestran una tasa muy baja de complicaciones de ETV, sugiriendo que el bortezomib podría reducir el potencial trombogénico de estos (Wang y col. 2007).

#### Patogénesis de la ETV en el mieloma múltiple

El espectro de efectos biológicos de los IMID's engloba la inhibición de la angiogénesis y de formación de células estromales, alteran la actividad de las citocinas (inhibición de TNF $\alpha$  e interleucinas 6), disminuyen el factor de crecimiento del endotelio vascular, alteran la expresión de moléculas de adhesión y estimulan las células T. La afectación de la coagulación y la fibrinólisis aún no es del todo bien conocida e incluye a múltiples factores.

1) Niveles de trombomodulina sérica.

Corso y col. en 2004 estudiaron 13 pacientes con MM en recaída en tratamiento con talidomida y dexametasona a dosis de 20 mg. Los niveles de trombomodulina disminuyeron durante el primer mes de tratamiento de MM, con recuperación gradual en los siguientes meses.

2) Resistencia a proteína C activada, en ausencia de Factor V Leiden. Varios estudios han descrito la relación entre MM y aumento de la resistencia a proteína C activada, asociándose con un aumento de riesgo de trombosis. Zangari y col. en 2002 estudiaron 62 pacientes con MM de reciente diagnóstico. De forma basal se detectó un aumento de resistencia a proteína C en 23% de ellos, desarrollaron ETV el 19% de los pacientes durante el tratamiento, la mayoría en el grupo que recibió talidomida. Jiménez-Zepeda y col. en 2006 analizaron 50 pacientes con MM de reciente diagnóstico, se demostró un aumento de la resistencia a proteína C en 12% de los casos (el 75% de los cuales sufrió un evento trombótico).

3) Niveles de Factor VIII y Factor von Willebrand. En 2008, Minnema MC y col., estudiaron 20 pacientes con MM en recaída tratados con talidomida comparados con un grupo control de 30 pacientes, se observaron niveles altos de ambos factores en 7 de un total de 20 pacientes tratados con talidomida (en este caso existía una diferencia en el grado de actividad de la enfermedad entre el grupo de pacientes y el grupo control, que pudo influir en el resultado).

4) Hipofibrinólisis (aumento de PAI-1). En 2005, Yagci y col., estudiaron la relación entre fibrinólisis y mieloma en 66 pacientes con MM y 18 controles. La actividad PAI era mayor en los pacientes con MM que en los controles (7.40 UI/ml vs. 4.73UI/ml), lo que se asoció con una disminución de la capacidad global fibrinolítica en los pacientes con MM (ratio – 0,75; p<0,001). En 2005, Van Marion, y col. estudiaron 77 pacientes al diagnóstico y tras tratamiento quimioterápico con VAD(45) y TAD (32), Y 133 controles. Al diagnóstico no hubo diferencias significativas en el tiempo de lisis del coágulo con respecto al grupo control, sí aparecieron diferencias cuando eran evaluados durante los tratamientos quimioterápicos (VAD 68 min; TAD 70 min, p<0,05). Al finalizar los tratamientos se sometieron a trasplante de progenitores hematopoyéticos y posteriormente los tiempos de lisis del coágulo se igualaron a los del grupo control.

5) Alteración del endotelio vascular (IL-6 y VEGF). Streetly y col., en 2005 estudiaron a 15 pacientes con MM en recaída, utilizando 20 controles. Se observó un aumento importante de IL-6 con respecto a los controles durante el tratamiento con Actimid. No se observó aumento significativo de VEGF en este estudio. En el estudio de Yagci y col. también se determinaron los niveles de IL-6, en pacientes con MM comparándolos con controles (8,27 pg/ml vs. 2,64pg/ml) p<0,001.

6) Se ha demostrado que la vía por la que el factor tisular incrementa la inflamación esta mediada por la expresión de receptores de proteasas activados, (PARs-1), estos son activados por trombina generada por la vía del factor tisular. La talidomida altera la expresión celular de PAR-1 tras tratamiento con doxorubicina (Causal V y col., 2004).

7) La trombosis y la inflamación son dos procesos fisiopatológicos que engloban a mediadores de la inflamación, activación de las células endoteliales, expresión de factor tisular en monocitos y micropartículas (MP) circulantes portadoras de factor tisular derivadas de la activación de las plaquetas y de las células endoteliales. La actividad de MP-TF fue valorada por Auwerda JA en 2011, en 122 pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico que recibieron tratamiento con quimioterapia, los niveles de MP fueron superiores en pacientes con MM comparados con voluntarios sanos, la determinación de MP no permitió discriminar a los pacientes que posteriormente desarrollaron ETV, sin embargo los pacientes con ETV mantuvieron niveles elevados de MP comparados con aquellos sin trombosis. Queda por establecer el papel patogénico de la actividad de MP.

#### Gammapatía monoclonal y riesgo de trombosis arterial

Se ha descrito recientemente una relación de GMSI y MM con un aumento de incidencia de trombosis arterial, siendo factores de riesgo el incremento de FVIII:C, la hipertensión arterial y el tabaquismo (Libourel EJ, 2010). Los mecanismos patogénicos implicados son compartidos con la ETV (activación de endotelio, plaquetas, leucocitos y niveles altos de FvW y FVIII). En el caso de tratamiento con IMID's se ha señalado un aumento de agregación plaquetaria y de la expresión de TF y VEGF.

#### Profilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con MM e IMID's

La profilaxis antitrombótica se recomienda a todos los pacientes que reciben talidomida o lenalidomida. El grupo internacional de trabajo en mieloma (IMWG) sugiere estratificar a los pacientes según su riesgo individual de desarrollo de ETV, considerando los factores de riesgo relacionados con el paciente, con su enfermedad y especialmente la combinación con otros fármacos quimioterápicos o con corticoides (Palumbo A y col, 2008). Hasta un 90% de los pacientes tienen un factor de riesgo añadido. En los pacientes de bajo riesgo ( $\leq 1$ ) se recomienda profilaxis con AAS. En pacientes con 2 o más factores de riesgo, así como en todos los pacientes que reciben altas dosis de dexametasona, doxorubicina o poliquimioterapia, se recomienda heparina de bajo peso molecular (HBPM) o dosis plenas de warfarina. La duración de la profilaxis se estima entre cuatro y seis meses. Los pacientes con elevado riesgo de hemorragia deben ser considerados de forma individualizada. Se recomienda el uso concomitante de protección gástrica con anti-H2 o inhibidores de la bomba de protones.

Respecto al tratamiento de los pacientes que han sufrido un ETV, deben permanecer en tratamiento anticoagulante con HBPM durante un mes a dosis plenas y con reducción posterior del 25% mientras continúen con talidomida o Lenalidomida. Si no se han producido nuevos episodios de ETV la anticoagulación puede suspenderse un mes después de finalizar los IMiD's, siempre que se haya cumplido un mínimo de tres-seis meses de anticoagulación. Las guías de la ACCP de 2008 establecen un nivel de evidencia 1A para el tratamiento de pacientes oncológicos con HBPM durante tres a seis meses. Se recomienda suspender IMiD's hasta anticoagulación plena, reducir la dosis al 50% con plaquetas <50.000/ $\mu$ l y suspender con <20.000/ $\mu$ l. La valoración de trombosis residual puede ser útil al considerar la duración del tratamiento anticoagulante, su ausencia identifica un grupo de bajo riesgo de recurrencia.

### Conclusiones

El riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) aumenta 4-5 en pacientes con cáncer. Entre las neoplasias hematológicas el MM presenta el mayor riesgo. Este riesgo se extiende en menor medida a MGUS. Por otra parte, también existe un mayor riesgo de trombosis arterial. Las causas implicadas son múltiples y no bien conocidas, disminución de niveles de trombomodulina sérica, aumento de resistencia a proteína C activada en ausencia de Factor V Leiden, aumento de niveles de Factor VIII y Factor von Willebrand, hipofibrinólisis, alteración del endotelio vascular, activación de PAR-1 y aumento de micropartículas circulantes ligadas a factor tisular. Es preciso conocer los factores de riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente con el objetivo de reducir a <10% el riesgo de ETV. Como agentes profilácticos se han demostrado eficaces HBPM, AAS y warfarina a dosis plenas. Tras un episodio trombótico la duración del tratamiento con HBPM debe prolongarse un mes después de finalizar los IMiD's, siempre que se haya cumplido un mínimo de tres-seis meses de anticoagulación.

### Bibliografía

- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005; 293(6): 715-722.
- Zangari M, Saghafifar F, Mehta P, Barlogie B, Fink L, Tricot G. The blood coagulation mechanism in multiple myeloma. Semin Thromb Hemost 2003; 29 (3): 275-282.
- Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. Thromb Haemost 2005; 94(2): 362-365.
- Auwerda JA, Sonneveld P, De Maat MPM, Leebeek FWG. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Haematologica 2007; 92: 279-280.

- Sallah S, Husain A, Wan J, Vos P, Nguyen NP. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol* 2004; 15(10): 1490-1494.
- Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, McGowan B, Yiannaki E, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1568-1574.
- Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G et al. Deep venous thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(9): 3582-3586.
- Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006; 354: 2079-2080.
- Schey SA, Fields P, Bartlett MA et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3269-3276.
- Zangari M, Siegel E, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Fassas A et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 2002; 100(4): 1168-1171.
- Wang M, Giralt S, Delasalle K, Handy B, Alexanian R. Bortezomib in combination with thalidomide-dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *Hematology* 2007; 12(3): 235-239.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Collander N, Fonseca R, Vesole D, Williams M et al. Phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone vs lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin. Oncol.* 2007; 11(1): 29-37.
- Corso A, Lorenzi A, Terulla V, et al. Modification of thrombomodulin plasma levels in refractory myeloma patients during treatment with thalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol* 2004; 83(9): 588-91.
- Zangari M, Saghafifar F, Anaissie E, et al. Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in myeloma and is associated with an increased risk of thrombotic complications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13 (3): 187-92.
- Jiménez-Zepeda VH, Domínguez-Martínez VJ. Acquired activated protein C resistance and thrombosis in myeloma patients. *Thrombosis Journal* 2006; 4:11.
- Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG, Lokhorst HM. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 1(3):445-449.
- Yagci M, Sucak GT, Hazneder R. Fibrinolytic activity in multiple myeloma. *Ann J Hematol* 2003;74(4):231-237.

- van Marion AMW, Auwerda JJA, Minnema MC. Hypofibrinolysis during the induction treatment of multiple myeloma may increase the risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2005;94(6):1341-1343.
- Streetly M, Hunt BJ, Parmar K, Jones R, Zeldis J, Schey S. Markers of endothelial and haemostatic function in the treatment of relapsed myeloma with the immunomodulatory agent and their relationship with venous thrombosis. *Eur J Haematol* 2005;74(4):293-296.
- Kaushal V., Kaushal GP, Melkaveri SN, Mehta P. Thalidomide protects endothelial cells from doxorubicin-induced apoptosis but alters cell morphology. *J Thromb Hemost* 2004; 2(2): 327-334.
- Auwerda JA, Yuana Y, Osanto S, de Maat MP, Sonneveld P, Bertina RM, Leebeek FW. Microparticle-associated tissue factor activity and venous thrombosis in multiple myeloma. *Thromb and Haemost* 2011; 105: 14-20.
- Libourel EJ y col. The influence of factor VIII:C, hypertension, and smoking on the risk of arterial thrombosis in 195 multiple myeloma patients. *Blood* 2010; 116: 22-26.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et. al. on behalf of the international Myeloma Working group. Prevention of thalidomide and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22(2):414-423.
- Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines 2008 (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008 133:6 suppl. 454S-545S.
- Saccullo G, Malato A, Mascheroni D et al. The optimal duration of anticoagulant therapy in patients with cancer related deep vein thrombosis: The advantage of using residual vein thrombosis. (The Cancer-Dacus Study). 16<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association, London, June 9-12, 2011.
- Malato A, Saccullo G, Iorio A, Ageno W, Siragusa S. Residual vein thrombosis and D-dimer for optimizing duration of anticoagulation in idiopathic deep vein thrombosis. *Curr Pharm Des.* 2010; 16(31):3483-3486.